

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafluprost Santen 15 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml silmätipaliuosta sisältää 15 mikrogrammaa tafluprostia.

Yksi kerta-annospakkaus (0,3 ml) silmätipaliuosta sisältää 4,5 mikrogrammaa tafluprostia. Yksi tippa (noin 30 µl) sisältää noin 0,45 mikrogrammaa tafluprostia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi ml silmätipaliuosta sisältää 1,2 mg fosfaatteja, ja yksi tippa sisältää noin 0,04 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus (silmatipat).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen avokulmaglaukoomassa ja okulaarisessa hypertensiossa.

Ainoana hoitona potilaille:

- joille olisi hyötyä säilytysaineettomista silmätipoista
- joilla ei saada riittävä vastetta ensisijaishoidolla
- jotka eivät siedä ensisijaishoitoa tai joille ensisijaishoito on vasta-aiheinen.

Lisänä beetasalpaajahoitoon.

Tafluprost Santen -silmatippoja käytetään 18 vuotta täyttäneille aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tippa Tafluprost Santen -silmatippoja sairaan silmän/sairaiden silmien sidekalvopussiin kerran päivässä iltaisin.

Lääkettä ei saa käyttää useammin kuin kerran päivässä, sillä tiheämpi annostelu saattaa vähentää lääkkeen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Kerta-annospakkaus on vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi kerta-annospakkaus sisältää tarpeeksi liuosta molempiin silmiin. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.

Käyttö vanhuksille

Annostuksen muuttaminen vanhuksille ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Tafluprostin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käyttö potilaille, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta

Tafluprostin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta, ja siksi sitä tulee käyttää varoen sellaisille potilaille.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Potilaiden tulee pyyhkiä ylimääräinen liuos iholta, jolloin silmäluomen ihon tummentumisen riski pienenee. Nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tiputtamisen jälkeen suositellaan. Tämä saattaa vähentää silmän kautta annosteltavien lääkkeiden systeemistä imeytymistä.

Käytettäessä useampaa kuin yhtä silmlääkettä pitää kunkin lääkkeen annon väliin jättää vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tafluprosti) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista potilaille tulee kertoa, että lääke voi aiheuttaa silmäripsien kasvua, silmäluomen ihon tummumista ja lisätä värikalvon pigmентаatiota. Jotkut mainituista muutoksista voivat olla pysyviä ja johtaa siihen, että silmät ovat erinäköiset, jos vain yhtä silmää hoidetaan.

Värikalvon pigmентаatiomuutos tapahtuu hitaasti eikä sitä välttämättä huomaa moneen kuukauteen. Silmän värimuutosta on enimmäkseen todettu potilailla, joilla on moniväriset värikalvot, esimerkiksi siniruskeat, harmaaruskeat, keltaruskeat ja vihreäruskeat. Hoidettaessa vain yhtä silmää on hyvin mahdollista, että tuloksena on pysyvästi eriväriset silmät.

Tafluprostiliuoksen kanssa toistuvasti kosketuksissa olevilla alueilla voi mahdollisesti ilmetä karvankasvua.

Tafluprostin käytöstä uudissuoniglaukooman, sulkukulmaglaukooman, ahdaskulmaglaukooman tai synnyntäisen glaukooman hoidossa ei ole kokemusta. Tafluprostin käytöstä afakiapotilaille ja pigmenttiglaukoomaa tai pseudoekfoliatiivista glaukoomaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta.

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä tafluprostia afakiapotilaille, pseudofakiapotilaille, joilla on repeytynyt mykiön takakapseli tai etukammiotekomykiö tai potilaille, joilla on tunnettuja kystisen makulaedeeman tai iriitin/uveitin riskitekijöitä.

Vaikeaa astmaa sairastavien hoidosta ei ole kokemusta. Käytettäessä tafluprostia vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisillä, sillä tafluprostin systeemiset pitoisuudet ovat hyvin pieniä silmän pinnalle annon jälkeen. Sen vuoksi tafluprostin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Kliinisissä tutkimuksissa tafluprostia on käytetty yhtä aikaa timololin kanssa, eikä yhteisvaikutuksia ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy

Tafluprostia ei saa käyttää hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei tehokkaasta ehkäisystä huolehdi (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tafluprostin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Tafluprostilla voi olla haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi tafluprostia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (ellei ole mahdollista käyttää muuta hoitoa).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tafluprosti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyssä kokeessa tafluprostin ja/tai sen metaboliittien osoitettiin erittyvän rintamaitoon paikallisen annon jälkeen (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi tafluprostia ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Laskimoon annetut tafluprostiannokset $\leq 100 \mu\text{g/kg/vrk}$ eivät vaikuttaneet naaras- ja urosrottien paritumiskykyyn tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tafluprostilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kuten kaikkien silmään annettavien lääkkeiden tapauksessa, jos ohimenevää näön sumentumista esiintyy, potilaan tulee odottaa kunnes näkö palautuu ennalleen ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu yli 1400 potilasta yksinomaan säilytysaineellisella tafluprostilla tai säilytysaineellista tafluprostia on käytetty timololi 0,5 % -hoidon lisänä. Yleisimmin raportoitu hoitoon liittyvä haittavaikutus oli silmän verekkyyks. Sitä ilmeni noin 13 %:lla säilytysaineellisen tafluprostin kliinisiin tutkimuksiin Euroopassa ja USA:ssa osallistuneista potilaista. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja johti tutkimuksen keskeyttämiseen keskimäärin 0,4 %:lla avaintutkimuksiin (pivotal studies) osallistuneista potilaista. USA:ssa tehdyssä kolme kuukautta kestäneessä faasi III - tutkimuksessa, jossa verrattiin säilytysaineetonta tafluprostivalmistetta säilytysaineettomaan timololivalmisteseen, silmän verekkyyttä esiintyi 4,1 %:lla (13/320) tafluprostilla hoidetuista potilaista.

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin tafluprostin kliinisissä tutkimuksissa Euroopassa ja USA:ssa pisimmillään 24 kuukauden seurannan jälkeen.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto eri riittä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): päänsärky

Silmät

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): silmän kutina, silmän ärsytys, silmäkipu, sidekalvon/silmän verekkyy, silmäripsien muutokset (ripsien pidentyminen, paksuuntuminen ja lukumäärän lisääntyminen), kuivasilmäisyys, roskan tunne silmissä, silmäripsien värin muutokset, silmäluomen punoitus, pinnallinen pistemäinen keratiitti (SPK), valonarkuus, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, näön sumentuminen, vähentynyt näön tarkkuus, ja värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): silmäluomien pigmentoituminen, silmäluomen turvotus, astenopia, sidekalvon turvotus, rähmiminen, blefariitti, soluja etukammiossa, epämiellyttävä tunne silmässä, etukammion valotie, sidekalvon pigmentaatio, sidekalvon follaikkelit, allerginen sidekalvotulehdus, ja epänormaali tuntemus silmässä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): iriitti/uveiitti, luomen sulkuksen syveneminen, makulaturvotus/rakkulainen makulaturvotus.

Sarveiskalvon kalkkiutumista on raportoitu erittäin harvoin fosfaatteja sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä joillakin potilailla, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Hengityselimet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): astman paheneminen, dyspnea

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): silmäluomen liikakarvaisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennököinen silmän pinnalle annon jälkeen. Yliannostustapauksessa hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, prostaglandiini-analogit

ATC-koodi: S01EE05

Vaikutusmekanismi

Tafluprosti on fluorattu prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n analogi. Tafluprostihappo, joka on tafluprostin biologisesti aktiivinen metaboliitti, on hyvin voimakas ja selektiivinen ihmisen FP-prostanoidireseptorin agonisti. Tafluprostihapon affiniteetti FP-reseptoriin on 12 kertaa suurempi kuin latanoprostin. Apinoilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että tafluprosti alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen uveoskleraalista ulosvirtausta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Apinoilla, joilla oli normaali silmänpaine tai kohonnut silmänpaine, tehdyt kokeet osoittivat, että tafluprosti on tehokas silmänpainetta alentava yhdiste. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin tafluprostin metabolittien silmänpainetta alentavaa vaikutusta, vain tafluprostihappo alensi silmänpainetta merkitsevästi.

Kun kaneja hoidettiin neljä viikkoa 0,0015-prosenttisella tafluprostitilätipaliuoksella kerran päivässä, näköhermon pään verenkierto lisääntyi merkittävästi (15 %) verrattuna lähtöarvoon, kun sitä mitattiin 14. ja 28. päivänä LSFG:n (laser speckle flowgraphy) avulla.

Kliininen teho

Silmänpaineen aleneminen alkaa 2–4 tuntia ensimmäisen annon jälkeen ja maksimivaikutus saavutetaan noin 12 tuntia annon jälkeen. Vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Bentsalkoniumkloridia säilytysaineena sisältävällä tafluprostitvalmisteella tehdyt avaintutkimukset ovat osoittaneet, että tafluprosti on tehokas yksin käytettynä ja että sillä on additiivinen vaikutus timololihoidon lisäksi käytettynä: Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa tafluprostitilla oli vuorokauden eri aikoina merkitsevä silmänpainetta alentava vaikutus, jonka suuruus oli 6–8 mmHg, kun latanoprostin vaikutus oli 7–9 mmHg. Toisessa kuusi kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tafluprosti alensi silmänpainetta 5–7 mmHg, kun timololin vaikutus oli 4–6 mmHg. Tafluprostin silmänpainetta alentava vaikutus säilyi, kun tutkimuksia jatkettiin kahteentoista kuukauteen asti. Kuusi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa tafluprostin silmänpainetta alentavaa vaikutusta verrattiin sen vehikkelin vaikutukseen käytettäessä yhtä aikaa timololin kanssa. Lähtöarvoihin (jotka mitattiin neljän viikon timololin käytön jälkeen) verrattuna silmänpaine aleni 5–6 mmHg timololi-tafluprostitiryhmässä ja 3–4 mmHg timololi-vehikkeliryhmässä. Säilytysainetta sisältävällä ja säilytysaineettomalla tafluprostitvalmisteella oli samanlainen silmänpainetta alentava vaikutus (yli 5 mmHg) pienessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa hoitajakson pituus oli 4 viikkoa. Lisäksi USA:ssa tehdyssä 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa verrattiin säilytysaineetonta tafluprostitvalmistetta säilytysaineettomaan timololivalmisteeseen, tafluprostin silmänpainetta alentava vaikutus vaihteli välillä 6,2 ja 7,4 mmHg eri ajankohtina kun timololin vaikutus vaihteli välillä 5,3 ja 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun kerta-annospakkaukseen pakattuja säilytysaineettomia 0,0015-prosenttisia tafluprostitilätippoja annettiin yksi tippa kerran päivässä molempiin silmiin kahdeksan päivän ajan, plasman tafluprostitihappopitoisuudet olivat alhaiset ja pitoisuusprofiilit olivat samanlaiset ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä. Plasman tafluprostitihappopitoisuudet nousivat huippuunsa 10 minuuttia annosta ja laskivat alle alimman detektorajan (10 pg/ml) ennen kuin annosta oli kulunut yksi tunti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max} ; 26,2 ja 26,6 pg/ml) ja kokonaisaltistus (AUC_{0-last} ; 394,3 ja 431,9 pg*min/ml) olivat samanlaiset 1. ja 8. päivänä, mistä voitiin päätellä, että vakaa lääkepitoisuus saavutettiin ensimmäisen viikon aikana lääkettä silmän pinnalle annosteltaessa. Säilytysainetta sisältävän ja säilytysaineettoman valmisteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja systeemissä biologisessa hyötyosuudessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprostitia imeytyi kammionesteeseen saman verran säilytysaineettoman ja säilytysainetta sisältävän 0,0015-prosenttisen tafluprostitilätippa-liuoksen kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu radioleimatun tafluprostin spesifiä jakautumista värikehään tai suonikalvoon (mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisolukerros), mikä viittasi pieneen melaniinipigmenttiäffiniteettiin. Rottien koko kehon autoradiografiatutkimuksessa suurin radioaktiivisuuspitoisuus havaittiin sarveiskalvossa, ja seuraavaksi suurimmat silmäluomissa, kovakalvossa ja värikalvossa. Silmän ulkopuolella radioaktiivisuus jakaantui kyyneljärjestelmään,

suolakeen, ruokatorveen ja maha-suolikanavaan, munuaiseen, maksaan, sappirakkoon ja virtsarakkoon.

Tafluprostihapon sitoutuminen ihmisen seerumin albumiiniin *in vitro* oli 99 %, kun tafluprostihappopitoisuus oli 500 ng/ml.

Biotransformaatio

Pääasiallinen tafluprostin metaboliareitti ihmisellä, testattuna *in vitro*, on hydrolyysi farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, tafluprostihapoksi, joka metaboloituu edelleen glukuronidaation tai beetaoksidation kautta. Beetaoksidatiossa muodostuviin 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranori-tafluprostihappoihin jotka eivät ole farmakologisesti aktiivisia, voi kohdistua glukuronidaatio- tai hydroksylaatioreaktio. Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei osallistu tafluprostihapon metaboliaan. Kanin sarveiskalvokudoksella ja puhdistetuilla entsyymeillä tehdyn tutkimuksen perusteella voidaan päätellä että pääasiallinen tafluprostin esterihydrolyysistä tafluprostihapoksi vastaava esteraasi on karboksyyliesteraasi. Butyylikoliiniesteraasi (mutta ei asetyylikoliiniesteraasi) voi myös osallistua hydrolyysiin.

Eliminaatio

Kun ³H-tafluprostia (0,005 % silmätippaliuos; 5 µl/silmä) annosteltiin 21 päivän ajan molempiin silmiin rotille, noin 87 % koko radioaktiivisesta annoksesta poistui kuonaeritteessä. Koko annoksesta noin 27–38 % erittyi virtsaan ja noin 44–58 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan systeemisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muillakin PGF₂-agonisteilla, toistuva tafluprostin paikallinen anto silmän pinnalle aiheutti apinoilla palautumattomia vaikutuksia värikalvon pigmentaatioon ja palautuvaa luomiraon laajenemista.

Rotan ja kaniinin kohtujen lisääntyntä supistelua havaittiin *in vitro* tafluprostihappopitoisuuksilla, jotka ylittivät rotilla nelinkertaisesti ja kaneilla 40-kertaisesti tafluprostihapon ihmisten plasmasta mitatut huippupitoisuudet. Tafluprostin uterotonista vaikutusta ei ole tutkittu ihmisen kohtupreparaateilla.

Lisääntymistoksikologisia tutkimuksia on tehty rotilla ja kaneilla käyttäen antoa laskimoon. Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkion kehitykseen, kun systeeminen altistus oli yli 12 000 kertaa suurempi kuin suurin kliininen altistus C_{max}-arvon perusteella tai yli 2200-kertainen AUC-arvon perusteella laskettuna.

Konventionaalisissa alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa tafluprosti aiheutti sikiön painon alenemista sekä lisäsi munasolun kiinnittymisen jälkeen tapahtuneita keskenmenoja. Tafluprosti lisäsi luuston epämuodostumia rotilla sekä kallon, aivojen ja selkärangan epämuodostumia kaneilla. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprostin ja metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat kvantitointirajan alapuolella.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden lisääntyntä kuolleisuutta, painon alenemista ja viivästynyttä korvanlehtien suoristumista tafluprostipitoisuuksilla, jotka olivat yli 20 kertaa suurempia kuin kliininen annos.

Radioleimatulla tafluprostilla tehdyt rottakokeet osoittivat, että noin 0,1 % paikallisesti silmän pinnalle annetusta annoksesta siirtyi maitoon. Koska aktiivisen metaboliitin (tafluprostihapon) puoliintumisaika plasmassa on hyvin lyhyt (ei havaittavissa 30 minuutin kuluttua ihmisillä), suurin osa radioaktiivisuudesta edusti todennäköisesti metaboliitteja, joilla on vähän tai ei lainkaan

farmakologista vaikutusta. Lääkkeen ja endogeenisten prostaglandiinien metabolian perusteella suun kautta annetun tafluprostin biologisen hyötyosuuden voidaan olettaa olevan hyvin pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi pH:n säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Foliopussin avaamisen jälkeen: 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Foliopussin avaamisen jälkeen:

- Säilytä kerta-annospakkaukset alkuperäisessä foliopussissa.
- Säilytä alle 25 °C.
- Hävitä avattu kerta-annospakkaus jäljelle jääneine sisältöineen heti käytön jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Foliopussiin pakatut LDPE-muovia olevat kerta-annospakkaukset. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,3 ml ja foliopussissa on 10 kerta-annospakkausta.

Pakkauskoot: 30 x 0,3 ml kerta-annospakkausta ja 90 x 0,3 ml kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39500

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tafluprost Santen 15 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml ögondroppar, lösning, innehåller 15 mikrogram tafluprost.

En endosbehållare (0,3 ml) med ögondroppar, lösning, innehåller 4,5 mikrogram tafluprost.

En droppe (ca 30 µl) innehåller ca 0,45 mikrogram tafluprost.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml ögondroppar, lösning, innehåller 1,2 mg fosfat och en droppe innehåller cirka 0,04 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare (ögondroppar).

En klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck vid öppenvinkelglaukom och okulär hypertension.

Som monoterapi hos patienter

- som kan ha nytta av ögondroppar utan konserveringsmedel
- med otillräckligt svar på förstahandsbehandling
- med intolerans mot förstahandsbehandling eller där sådan behandling är kontraindicerad.

Som tilläggsterapi till betablockerare.

Tafluprost Santen är avsett för vuxna från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe Tafluprost Santen i det (de) påverkade ögats (ögonens) konjunktivalsäck en gång dagligen på kvällen.

Dosen ska inte överskrida en droppe dagligen eftersom mer frekvent administrering kan ge en sämre ögontryckssänkande effekt.

Endast för engångsbruk. En behållare räcker för att behandla båda ögonen. Ej använd lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

Användning till äldre

Dosändring är inte nödvändigt för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tafluprost för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Användning vid nedsatt njur-/leverfunktion

Tafluprost har inte studerats hos patienter med nedsatt njur-/leverfunktion och ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Administreringssätt

För användning i ögat.

För att minska risken för mörkfärgning av ögonlockshuden bör patienten torka bort lösning som eventuellt hamnat på huden. Nasolakrimal ocklusion eller försiktig slutning av ögonlocken efter tillförsel rekommenderas. Detta kan minska systemisk absorption av läkemedel som administreras okulärt.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används bör preparaten administreras med minst 5 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen tafluprost eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling inleds ska patienten informeras om risken för ögonfranstillväxt, mörkfärgning av ögonlockshuden och ökad irispigmentering. Vissa av dessa förändringar kan vara bestående och leda till skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas.

Pigmenteringsförändringen hos iris sker långsamt och märks eventuellt inte på flera månader. Förändringen av ögonfärg har framför allt observerats hos patienter med melerad färg på iris, t.ex. blåbrun, gråbrun, gulbrun eller grönbrun. Det föreligger en uppenbar risk för permanent heterokromi mellan ögonen när endast ett öga behandlas.

Det finns risk för att hårväxt uppkommer på områden där tafluprost-lösningen vid upprepade tillfällen kommer i kontakt med huden.

Det finns ingen erfarenhet av tafluprost vid neovaskulärt, sluten kammarvinkel-, trångvinkel- eller kongenitalt glaukom. Erfarenheten av tafluprost till patienter med afaki och pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom är begränsad.

Försiktighet rekommenderas när tafluprost används till patienter med afaki, pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller brustna främre kammarlinser, eller till patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem eller irit/uveit.

Det finns ingen erfarenhet av patienter med svår astma. Sådana patienter ska därför behandlas med försiktighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner förväntas hos människa eftersom systemiska koncentrationer av tafluprost är extremt låga efter okulär administrering. Specifika interaktionsstudier med andra läkemedel har därför inte utförts med tafluprost.

I kliniska studier användes tafluprost samtidigt med timolol utan bevis på interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Tafluprost får inte användas av kvinnor i fertil ålder såvida inte adekvata preventivmetoder används (se avsnitt 5.3)

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tafluprost. Tafluprost kan ha skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tafluprost ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (då inga andra behandlingsalternativ är tillgängliga).

Amning

Det är okänt om tafluprost eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En studie på råttor har påvisat utsöndring av tafluprost och/eller dess metaboliter i bröstmjolk efter topikal administrering (se avsnitt 5.3). Tafluprost ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter på parning eller fertilitet påvisades hos varken hon- eller hanrättor som gavs doser på upp till 100 µg/kg tafluprost per dag intravenöst.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tafluprost har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om övergående dimsyn inträffar vid instillation, ska patienten vänta tills synen klarnar innan han/hon kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har mer än 1 400 patienter behandlats med tafluprost med konserveringsmedel antingen som monoterapi eller som tilläggsterapi till timolol 5 mg/ml. Den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen var okulär hyperemi, som förekom hos ungefär 13 % av de patienter som deltog i kliniska studier med tafluprost med konserveringsmedel i Europa och USA. Den okulära hyperemin var i de flesta fall lindrig och ledde till avbrytande hos i genomsnitt 0,4 % av de patienter som deltog i de pivotala studierna. I en tre månaders fas III-studie i USA där man jämförde en tafluprostformulering utan konserveringsmedel med en timololformulering utan konserveringsmedel förekom okulär hyperemi hos 4,1 % (13 av 320) av de patienter som behandlats med tafluprost.

Följande behandlingsrelaterade biverkningar har rapporterats under kliniska prövningar med tafluprost i Europa och USA efter som mest 24 månaders uppföljning:

Frekvensen för biverkningar definierades enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande frekvens.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): huvudvärk

Ögon

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ögonklåda, ögonirritation, ögonsmärta, konjunktival/okulär hyperemi, ögonfransförändringar (ökad längd och tjocklek på och ökat antal ögonfransar), torra ögon, känsla av skräp i ögat, missfärgning av ögonfransar, ögonlockserytem, ytlig punktformad hornhinneinflammation (keratitis punctata superficialis, KPS), fotofobi, ökad tårproduktion, dimsyn, nedsatt synskärpa och ökad irispigmentering.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): ögonlockspigmentering, ögonlocksödem, astenopi, konjunktivalt ödem, ögonsekretion, blefarit, celler i främre ögonkammaren, obehag i ögonen, ljusväg i främre ögonkammaren, konjunktival pigmentering, konjunktivala folliklar, allergisk konjunktivit och onormal känsla i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): irit/uveit, djupare ögonlocksåra, makulaödem/cystiskt makulaödem.

I mycket sällsynta fall har förkalkning av hornhinnan rapporterats i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat för vissa patienter med betydande skador på hornhinnan.

Andningsvägar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): förvärrad astma, dyspné.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hypertrikos på ögonlock

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det är osannolikt att överdosering inträffar efter okulär administrering. Om överdosering skulle inträffa bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, prostaglandinanaloger

ATC-kod: S01EE05

Verkningsmekanism

Tafluprost är en fluorinerad analog till prostaglandin $F_{2\alpha}$. Tafluprostsyra, tafluprosts biologiskt aktiva metabolit, är en mycket stark och selektiv agonist på den humana prostanoida FP-receptorn.

Tafluprostsyra har en 12 gånger högre affinitet för FP-receptorn än latanoprost. Farmakodynamiska studier på apa antyder att tafluprost minskar intraokulärt tryck genom att öka det uveosklerala utflödet av kammarvatten.

Farmakodynamisk effekt

Försök på normotoniska apor och apor med okulär hypertoni har visat att tafluprost är effektivt för att sänka det intraokulära trycket (IOP). I en studie där man undersökte den IOP-sänkande effekten hos tafluprostmetaboliter var det endast tafluprostsyra som leddde till en signifikant sänkning av IOP.

När kaniner behandlades i 4 veckor med en 0,0015-procentig oftalmisk tafluprostlösning en gång dagligen, ökade blodflödet i synnervens huvud signifikant (15 %) jämfört med utgångsvärdena när mätning gjordes med LSF (laser speckle flowgraphy) dag 14 och 28.

Klinisk effekt

Sänkning av intraokulärt tryck (IOP) inträder mellan 2 och 4 timmar efter den första administreringen och maximal effekt uppnås cirka 12 timmar efter instillation. Effekten varar i minst 24 timmar. Pivotala studier med en tafluprostformulering innehållande konserveringsmedlet bensalkoniumklorid har visat att tafluprost är effektivt som monoterapi och har en additiv effekt när det administreras som tilläggsterapi till timolol: I en sexmånadersstudie uppvisade tafluprost en signifikant sänkning av intraokulärt tryck med 6–8 mmHg vid olika tidpunkter på dygnet, jämfört med 7–9 mmHg med latanoprost. I en andra sexmånaders klinisk studie sänkte tafluprost IOP med 5–7 mmHg jämfört med 4–6 mmHg med timolol. Tafluprosts IOP-sänkande effekt upprätthölls under förlängningen av dessa studier i upp till 12 månader. I en sexveckorsstudie jämfördes den IOP-sänkande effekten hos tafluprost med dess vehikel som tillägg till timolol. I jämförelse med utgångsvärdena (mätt efter en 4 veckors inledning på timolol) var den ytterligare IOP-sänkande effekten 5–6 mmHg i timolol-tafluprostgruppen och 3–4 mmHg i timolol-vehikelgruppen. I en mindre överkorsningsstudie med en 4 veckors behandlingsperiod uppvisade tafluprostformulering med och utan konserveringsmedel en likartad IOP-sänkande effekt på 5 mmHg. I en tremånadersstudie i USA där man jämförde tafluprostformulering utan konserveringsmedel med timololformulering utan konserveringsmedel låg den IOP-sänkande effekten hos tafluprost på mellan 6,2 och 7,4 mmHg vid olika tidpunkter, medan motsvarande effekt hos timolol varierade mellan 5,3 och 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter okulär tillförsel en gång dagligen av en droppe tafluprost 0,0015 % ögondroppar utan konserveringsmedel i endosbehållare i båda ögonen under 8 dagar var plasmakoncentrationerna av tafluprostsyra låga och hade likartade profiler dag 1 och dag 8. Plasmakoncentrationerna var som högst 10 minuter efter dosering och sjönk under den lägre detektionsgränsen (10 pg/ml) inom en timme efter dosering. Genomsnittliga värden på C_{max} (26,2 och 26,6 pg/ml) och $AUC_{0-senaste}$ (394,3 och 431,9 pg*min/ml) var likartade dag 1 och dag 8, vilket antyder att en jämn läkemedelskoncentration uppnåddes under den första veckan med okulär dosering. Inga statistiskt signifikanta skillnader i systemisk biotillgänglighet mellan formuleringar med och utan konserveringsmedel påvisades.

I en studie på kanin var absorptionen av tafluprost in i kammarvattnet jämförbar efter en enkel okulär instillation av 0,0015-procentig tafluprostlösning med respektive utan konserveringsmedel.

Distribution

Hos apa förekom ingen särskild distribution av radioaktivt märkt tafluprost i iris/ciliarkropp eller åderhinna inklusive näthinnepigmentepitel, vilket tyder på låg affinitet för melaninpigment. I en studie med helkroppsaautoradiografi på råttor observerades de högsta radioaktiva koncentrationerna i kornea, och därefter i ögonlock, sklera och iris. Utanför ögat observerades radioaktivitet i tårvägar, gom, matstrupe och mag-tarmkanal, njurar, lever, gallblåsa och urinblåsa.

Tafluprostsyrans bindning till humant serumalbumin *in vitro* var 99 % vid 500 ng/ml tafluprostsyra.

Metabolism

Den huvudsakliga metabola vägen för tafluprost hos människa, som testades *in vitro*, är hydrolysis till den farmakologiskt aktiva metaboliten tafluprostsyra, som metaboliseras vidare genom glukuronidering eller betaoxidation. Produkter som bildas vid betaoxidation, 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranor-tafluprostsyror, är farmakologiskt inaktiva och kan glukuroniseras eller hydroxyleras. Enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) är inte inblandat i metabolismen av tafluprostsyra. Den studie som utförts på korneavävnad från kanin och med rena enzymer visar att karboxylesteras är det esteras som främst leder till att en esterhydrolysis till tafluprostsyra sker. Även butylkolinesteras kan bidra till hydrolysen, dock inte acetylkolinesteras.

Eliminering

Efter att råttor 1 gång dagligen fått ³H-tafluprost (0,005-procentig ögondroppslösning; 5 µl/öga) i båda ögonen under 21 dagar återfanns cirka 87 % av den totala radioaktiva dosen i exkret. Den andel av den totala dosen som utsöndrades i urinen uppgick till cirka 27–38 %, medan cirka 44–58 % av dosen hade utsöndrats via avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, systemisk allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Liksom andra PGF₂-agonister orsakade upprepad dosering med tafluprost vid topikal okulär administrering till apor irreversibla effekter på irispigmentering och reversibel förstoring av palpebral fissur.

Ökning av uteruskontraktioner *in vitro* hos råtta och kanin observerades vid tafluprostsyra-koncentrationer som överskred 4 respektive 40 gånger de maximala plasmakoncentrationerna av tafluprostsyra hos människa. Uterotonisk aktivitet hos tafluprost har inte testats i humana uteruspreparat.

Reproduktionstoxikologiska studier utfördes på råtta och kanin med intravenös tillförsel. Hos råtta observerades inga negativa effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling vid systemisk exponering som var mer än 12 000 gånger högre än den maximala kliniska exponeringen baserat på C_{max} eller mer än 2 200 gånger högre baserat på AUC.

I gångse studier avseende embryo- och fosterutveckling orsakade tafluprost minskad fostervikt och ökat antal postimplantationsförluster. Tafluprost ökade incidensen av såväl skelettmissbildningar hos råtta som incidensen av skall-, hjärn- och ryggradsmissbildningar hos kanin. I kaninstudien var koncentrationer av tafluprost och dess metaboliter i plasma under kvantifieringsnivån.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta observerades ökad dödlighet för nyfödda, minskad kroppsvikt och försenad utveckling av ytterörat hos avkomman vid tafluprost-doser som var mer än 20 gånger högre än den kliniska dosen.

Experiment på råttor med radioaktivt märkt tafluprost visade att cirka 0,1 % av den topikal applicerade dosen på ögon överfördes till mjölk. Eftersom halveringstiden för den aktiva metaboliten (tafluprostsyra) i plasma är mycket kort (ej detekterbar efter 30 minuter hos människa) motsvarade största delen av radioaktiviteten troligen metaboliter med ringa eller ingen farmakologisk aktivitet. Baserat på metabolism av läkemedlet och naturliga prostaglandiner förväntas den orala biotillgängligheten vara mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Natriumdivätefosfatdihydrat

Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Saltsyra och/eller natriumhydroxid för att justera pH
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet av foliepåsen: 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Efter öppnandet av foliepåsen:

- Förvara endosbehållarna i den ursprungliga foliepåsen.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Kassera öppnad endosbehållare med eventuell kvarvarande lösning omedelbart efter användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE) förpackade i foliepåse. Varje endosbehållare har en fyllnadsvolym på 0,3 ml och det finns 10 behållare i varje foliepåse.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 30 x 0,3 ml endosbehållare och 90 x 0,3 ml endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Nütyhaankatu 20
33720 Tampere

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2021